

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C227/32 C07C229/16 C07D265/32 C07C229/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 308 340 A (ADIR) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application page 4, exemple; revendication 1	1,7,8
X	claim 12	9
A	BAKER, WILLIAM R. ET AL: "Synthesis of the nonpeptide renin inhibitor A-68064 and the ACE inhibitor methyl enalaprilat from (5S)-2,3,5,6-tetrahydro-5-alkyl-N-(tert- butyloxycarbonyl)-4H-1,4-oxazine-2-ones" TETRAHEDRON LETTERS, 33(12), 1577-80, 1992, XP002265185 page 1579, Scheme 2	1,7,8

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2005

Date of mailing of the international search report

20/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002213

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BAKER, WILLIAM R. ET AL: "Synthesis and structure determination of (3S,5S)-2,3,5,6-tetrahydro-3,5-dialkyl-N-(tert-butyloxycarbonyl)-4H-1,4-oxazine-2-ones"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, 33(12), 1573-6, 1992, XP002265186</p> <p>page1574, Table I, composé 3a</p> <p>-----</p>	1,7,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308340	A	22-03-1989	FR 2620699 A1 24-03-1989
			AT 61566 T 15-03-1991
			AU 2235588 A 23-03-1989
			CA 1340570 C 01-06-1999
			DE 3862005 D1 18-04-1991
			DK 515088 A 18-03-1989
			EP 0308340 A1 22-03-1989
			ES 2033451 T3 16-03-1993
			GR 3001875 T3 23-11-1992
			HK 55096 A 03-04-1996
			IE 60994 B1 07-09-1994
			JP 1110652 A 27-04-1989
			JP 1980719 C 17-10-1995
			JP 6099373 B 07-12-1994
			NZ 226225 A 26-06-1990
			OA 8959 A 30-11-1990
			PT 88529 A , B 01-10-1988
			US 4902817 A 20-02-1990
			ZA 8806930 A 30-05-1989

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002213

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C227/32 C07C229/16 C07D265/32 C07C229/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 308 340 A (ADIR) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande page 4, exemple; revendication 1	1,7,8
X	revendication 12	9
A	BAKER, WILLIAM R. ET AL: "Synthesis of the nonpeptide renin inhibitor A-68064 and the ACE inhibitor methyl enalaprilat from (5S)-2,3,5,6-tetrahydro-5-alkyl-N-(tert- butyloxycarbonyl)-4H-1,4-oxazine-2-ones" TETRAHEDRON LETTERS, 33(12), 1577-80, 1992, XP002265185 page 1579, Scheme 2	1,7,8

-/--



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fitz, W

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002213

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>BAKER, WILLIAM R. ET AL: "Synthesis and structure determination of (3S,5S)-2,3,5,6-tetrahydro-3,5-dialkyl-N-(tert-butyloxycarbonyl)-4H-1,4-oxazine-2-ones"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, 33(12), 1573-6, 1992, XP002265186</p> <p>page1574, Table I, composé 3a</p> <p>-----</p>	1,7,8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements

ix membres de familles de brevets

Demande Internationale No

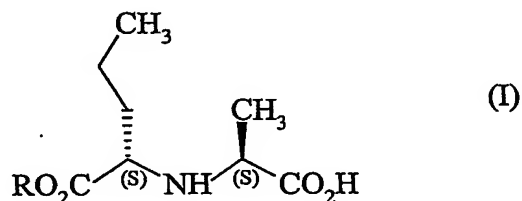
PCT/FR2004/002213

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0308340	A	22-03-1989	FR 2620699 A1	24-03-1989
			AT 61566 T	15-03-1991
			AU 2235588 A	23-03-1989
			CA 1340570 C	01-06-1999
			DE 3862005 D1	18-04-1991
			DK 515088 A	18-03-1989
			EP 0308340 A1	22-03-1989
			ES 2033451 T3	16-03-1993
			GR 3001875 T3	23-11-1992
			HK 55096 A	03-04-1996
			IE 60994 B1	07-09-1994
			JP 1110652 A	27-04-1989
			JP 1980719 C	17-10-1995
			JP 6099373 B	07-12-1994
			NZ 226225 A	26-06-1990
			OA 8959 A	30-11-1990
			PT 88529 A ,B	01-10-1988
			US 4902817 A	20-02-1990
			ZA 8806930 A	30-05-1989

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHÈSE DES ESTERS
DE LA N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE
ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL**

La présente invention concerne un procédé de synthèse des esters de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, et leur application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

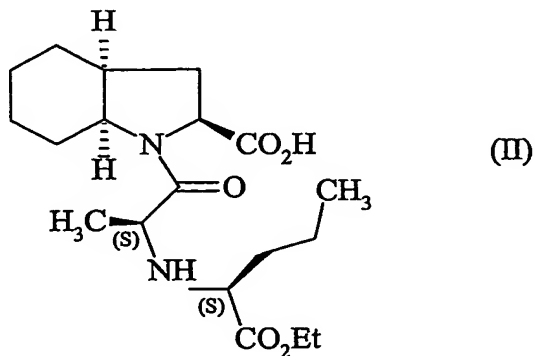
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse des dérivés de formule (I) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base minéral(e) ou organique.

Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse du perindopril de formule (II) :



ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 2 -

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse performant, permettant notamment l'obtention sélective du diastéréoisomère (S,S) avec un bon rendement et une excellente pureté, mais également facilement transposable à l'échelle industrielle.

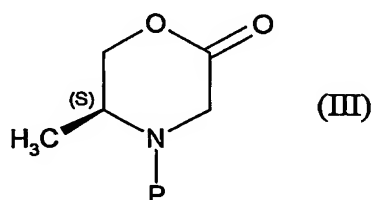
Quelques méthodes de préparation des composés de formule (I) sont déjà connues.

- Le journal Tet. Lett. 1982, 23 (16), 1677-80 décrit l'obtention d'un dérivé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'éthanol du 2-oxovalérate d'éthyle avec l'ester tert-butylique de l'alanine en présence de cyanoborohydrure de sodium.
- Le brevet EP 0 309 324 décrit l'accès à un composé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans le diméthylformamide de l'ester benzylique de l'alanine avec l' α -bromovalérate d'éthyle en présence de triéthylamine.
- Les brevets EP 0 308 340 et EP 0 308 341 décrivent l'accès à un composé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'eau du chlorhydrate de norvalinate d'éthyle avec l'acide pyruvique en présence d'hydrogène, de charbon palladié et de soude.

- 3 -

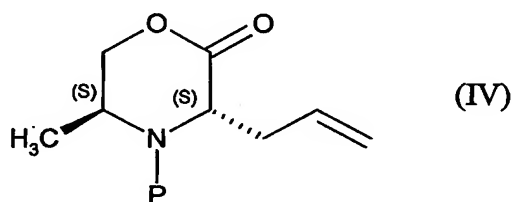
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle des dérivés de formule (I).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on met en réaction une morpholinone de formule (III) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur de la fonction amino,

- soit avec le bromure ou le triflate d'allyle, en présence d'une base, pour conduire au composé de formule (IV), de configuration (3S, 5S) :

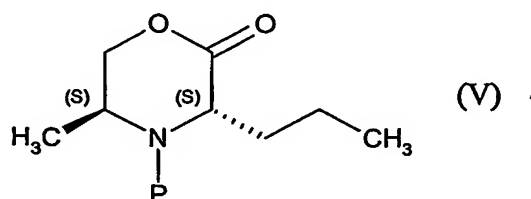


dans laquelle P est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence de palladium sur charbon,

- soit avec l'iodopropane,

pour conduire au composé de formule (V), de configuration (3S, 5S) :

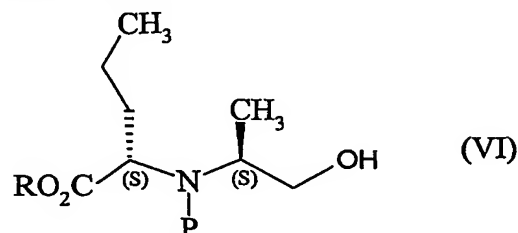


- 4 -

dans laquelle P est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à l'action de LiOH, puis à l'action d'un réactif d'estérification,

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R et P sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec un agent oxydant, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (I).

Parmi les groupements protecteurs de la fonction amino utilisables dans la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les groupements tert-butyloxycarbonyl et benzyloxycarbonyl. Le groupement P préféré est le groupement tert-butyloxycarbonyl.

Parmi les bases utilisables pour la réaction entre le composé de formule (III) et le bromure ou le triflate d'allyle, on peut citer à titre non limitatif le diisopropylamidure de lithium (LDA), le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS) et le tert-butanolate de potassium.

Parmi les réactifs d'estérification utilisables pour la formation du composé de formule (VI), on peut citer à titre préférentiel les composés de formule (VII) :



dans laquelle R est tel que défini dans la formule (I), et X représente un groupement triflate, tosylate ou mésylate ou un atome d'halogène, préférentiellement l'iode.

Lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels R représente un groupement méthyle, le réactif d'estérification peut également être le diazométhane.

- 5 -

Parmi les agents oxydants utilisables pour la réaction d'oxydation du composé de formule (VI), on peut citer à titre non limitatif NaIO_4 en présence de RuCl_3 .

L'oxydation peut également être effectuée en deux étapes, en transformant dans un premier temps le composé de formule (VI) en aldéhyde correspondant, par exemple dans des conditions de Swern, puis en oxydant l'aldéhyde en acide carboxylique correspondant, par exemple par KMnO_4 .

Les composés de formule (V) et (VI) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du perindopril, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Le groupement R préféré est le groupement éthyle.

Le composé de formule (III) peut être obtenu à partir de (S)-N-benzylalaninol, que l'on fait réagir avec le bromoacétate d'éthyle, en présence de triéthylamine, pour conduire, après clivage du groupement benzyle, au (S)-N-(éthoxycarbonylméthyl)alaninol, que l'on protège ensuite par le groupement P tel que défini précédemment, puis que l'on cyclise par réaction avec l'acide para-toluènesulfonique.

Exemple : N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, chlorhydrate

Stade A : (3S,5S)-3-Allyl-5-méthyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle :

Dans un réacteur, charger 200 g de (5S)-5-méthyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle et 700 ml de tétrahydrofurane, puis refroidir la solution à -60°C et ajouter 700 ml d'une solution 2M de diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane et l'heptane, en maintenant la température du milieu réactionnel en-dessous de -40°C . Après 1 heure de réaction, ajouter 225 g de bromure d'allyle, tout en maintenant la température du mélange réactionnel à -30°C , et agiter pendant 3h.

- 6 -

Laisser ensuite remonter le mélange réactionnel à température ambiante, hydrolyser par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extraire à l'éther et laver la phase étherée par de l'eau.

Le (3S,5S)-3-allyl-5-méthyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle isolé par mise à sec de la phase étherée est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade B : (3S,5S)-5-Méthyl-3-propyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle :

Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'éthanol, puis 5 g de Pd/C à 10 %. Hydrogéner sous pression normale et température ambiante, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Eliminer le catalyseur par filtration, puis isoler le (3S,5S)-5-méthyl-3-propyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle par mise à sec.

Stade C : (2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]-amino]-pentanoate d'éthyle

Dans un réacteur, charger 200 g du composé obtenu au stade précédent, 500 ml d'acétonitrile, 500 ml d'eau et 500 ml d'hexane, puis ajouter 33 g d'hydrate d'hydroxyde de lithium et agiter 3h à 0°C.

Le mélange réactionnel est alors mis à sec et le sel de lithium obtenu est mis en solution dans 1,5 l de diméthylformamide, puis traité par 122 g d'iodoéthane à température ambiante.

Après évaporation de la diméthylformamide, le résidu de mise à sec est repris par l'éthanol et filtré sur silice, pour conduire au (2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]-amino]-pentanoate d'éthyle avec un rendement de 60%.

Stade D : N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-N-(tert-butyloxycarbonyl)-(S)-alanine

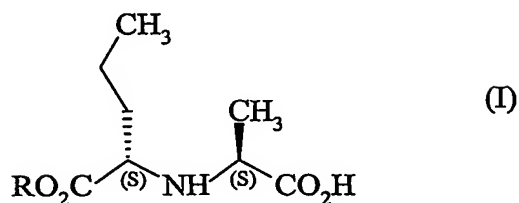
Dans un réacteur, charger 500 ml de dichlorométhane, 500 ml d'eau et 500 ml d'acétonitrile, puis ajouter 141 g de periodate de sodium et 1,35 g de trichlorure de ruthénium hydraté. Agiter 1h et ajouter rapidement 200 g du composé obtenu au stade

- 7 -

précédent. En fin de réaction, filtrer sur Célite[®], laver la phase organique et l'évaporer à sec, pour conduire à la N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-N-(tert-butyloxycarbonyl)-(S)-alanine.

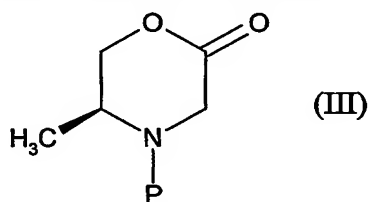
Stade E : N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, chlorhydrate :

Dans un réacteur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent et 1,5 l d'acétate d'éthyle, puis amener le milieu réactionnel à 0°C et faire passer un courant d'acide chlorhydrique gaz pendant 30 minutes. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le précipité formé est filtré, rincé et séché, pour conduire au chlorhydrate de la N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine avec un rendement quantitatif.

REVENDICATIONS**1. Procédé de synthèse des composés de formule (I)**

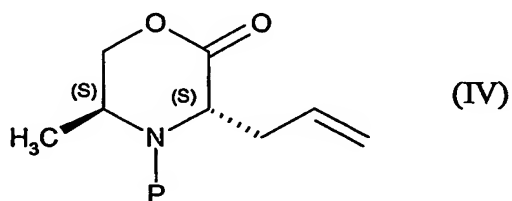
dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

caractérisé en ce que l'on met en réaction une morpholinone de formule (III) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur de la fonction amino,

- soit avec le bromure ou le triflate d'allyle, en présence d'une base, pour conduire au composé de formule (IV), de configuration (3S, 5S) :



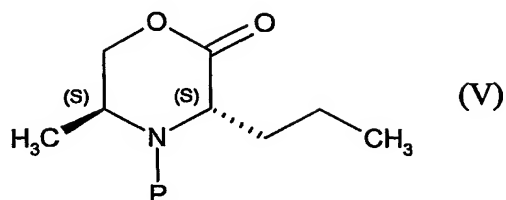
dans laquelle P est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence de palladium sur charbon,

- 9 -

- soit avec l'iodopropane,

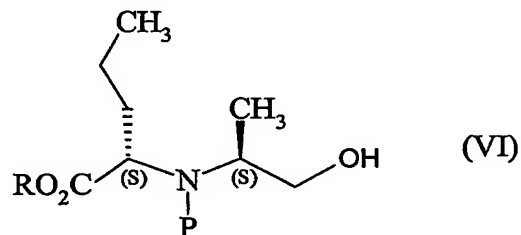
pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle P est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à l'action de LiOH, puis à l'action d'un réactif d'estérification,

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R et P sont tels que définis précédemment,

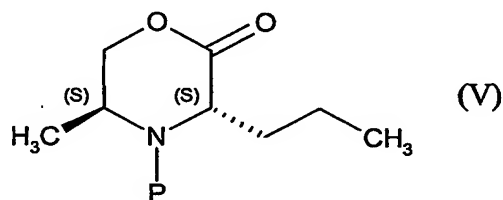
que l'on met en réaction avec un agent oxydant, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R représente le groupement éthyle.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que P représente le groupement tert-butyloxycarbonyl.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la base utilisée pour la réaction entre le composé de formule (III) et le bromure ou

- 10 -

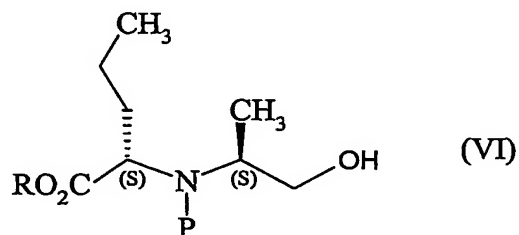
le triflate d'allyle est le diisopropylamidure de lithium, le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium ou le tert-butanolate de potassium.

5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le réactif d'estérification est l'iodoéthane.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'agent oxydant est NaIO_4 en présence de RuCl_3 .
7. Composé de formule (V) :



dans laquelle P représente le groupement tert-butyloxycarbonyle.

8. Composé de formule (VI) :



dans laquelle P représente le groupement tert-butyloxycarbonyle et R représente le groupement éthyle.

9. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir d'un composé de formule (I), caractérisé en ce que ledit composé de formule (I) est obtenu selon le procédé de la revendication 1.